

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | Study Of Effects of Some Drugs on Skin and in Some Skin Diseases |
| Author(s) | Mostafa, Ibrahim Attia Abd El-Latif |
| Citation | |
| Issue Date | |
| oaire:version | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/58235 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | モスタファ イブラヒム アブドゥル ラティフ Mostafa Ibrahim Attia Abd El- Latif |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 2 4 4 0 3 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 23 年 3 月 25 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Study Of Effects of Some Drugs on Skin and in Some Skin Diseases (正常皮膚および皮膚病における薬剤の効果の検討) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 片山 一郎 (副査) 教 授 細川 互 教 授 竹田 潤二 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

定常状態において、表皮では基底層付近でLDL受容体が発現しているが分化とともにその発現は減弱する事が知られている。一方で表皮上層ではHMG CoA還元酵素の活性が亢進していることから、ケラチノサイトの増殖にはLDL受容体を介した外因性コレステロールの取り込みが、また、分化したケラチノサイトで合成される角質細胞間脂質合成には内因性コレステロールが重要な役割を持つのではないかと想像されてきた。本研究ではLDL受容体を介したLDLの取り込みがケラチノサイトに与える影響を見るためにLDL受容体発現を増加させるとして知られるHMG CoA還元酵素阻害剤 (pitavastatin) を用いて検証した。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

HaCaT細胞および培養ケラチノサイト初代培養を用いて、pitavastatinがLDL受容体の発現に与える影響を免疫蛍光染色、フローサイトメトリー、in situ hybridization、real-time PCRによって検証した。細胞増殖能はBrdU取り込み能およびMTSアッセイによって、遊走能はin vitro遊走能試験によって評価した。In vivoにおける評価としてC57BL6マウスの皮膚表面にpitavastatin, lovastatin, および溶媒を塗布し、皮膚の分化・増殖の状態を免疫染色で検証した。

pitavastatinは1 μ Mの濃度でケラチノサイトにおけるLDL受容体発現を誘導した。興味深いことにpitavastatin処理はケラチノサイトにおけるLiver X receptor β の発現も有意に増加させた。この至適濃度下で、pitavastatinで処理したケラチノサイトはLDLやメバロン酸の添加によって遊走能への影響はみられず、増殖能を有意に増加させた。さらにpitavastatinを局所塗布した皮膚のケラチノサイトの増殖能が著明に増加していることが確認された。

〔 総 括 〕

以上の結果よりケラチノサイトはLDL受容体を介したLDLの刺激によって増殖能を獲得する可能性が示唆された。表皮の増殖、あるいは萎縮が問題となる皮膚疾患において、LDL受容体は新たな治療介入標的となりうると推察された。

論文審査の結果の要旨

Background: Keratinocytes can obtain cholesterol either by *de novo* synthesis or by extraction, primarily from low density lipoprotein (LDL). LDL is internalized following binding to the LDL receptor (LDLR). Because LDLR is expressed at a higher level in the cells of the basal layer of the epidermis, it might be assumed that LDLR upregulation is associated with keratinocyte proliferation. However, the effect of LDLR stimulation on keratinocyte function remains unclear.

Objective: To investigate the effects and mechanism of action of pitavastatin and effects of LDL on proliferation and migration of keratinocytes.

Methods: Pitavastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, was used to induce upregulation of LDLR. LDLR expression was evaluated by IF staining, FACS, IHC, and real-time PCR. HaCat cells and normal human keratinocytes (NHKs) were used for evaluation of migration. BrdU incorporation was used to evaluate keratinocyte proliferation and differentiation. C57BL6 mice were used for *in vivo* evaluation of the effect of topical pitavastatin or lovastatin.

Results: Pitavastatin was most effective in LDLR induction at a concentration of 1 μ M in NHKs. Real time PCR showed that pitavastatin significantly increased LDLR and liver X receptor beta (LXR β) *mRNA* expression in these cells. Similar results were obtained *in vivo*. However, pitavastatin had no effect on the migration of NHKs. After the addition of LDL and/or Mevalonate (Mev.) concomitantly with pitavastatin to NHKs cultures, or topical topical application of pitavastatin on mouse skin, keratinocyte proliferation was significantly increased.

Conclusion: Pitavastatin significantly upregulates LDLR in both NHKs and C57BL6 mouse skin, resulting in increased keratinocyte proliferation. LXR β may be involved in the pitavastatin-induced keratinocyte proliferation.